PMDAワークショップ「炎症性腸疾患治療薬の臨床開発の展望-第2回」
2. エンドポイント　開発者側からの意見

炎症性腸疾患治療薬の臨床試験における有効性のエンドポイント

持田製薬株式会社
医薬開発本部　医薬開発部
永野　陽子

治験計画時のエンドポイントの選定

【目標とするエンドポイント】

- 開発する薬剤が目指す臨床上の意義に沿っている
- 信頼性が高い
- 治験のフィージビリティーが高い

<u>確認・検討事項</u>

- 専門医の見解
- 試験デザインに関するガイドライン
- 既存の疾患活動性評価指標
- 既存試験の有効性評価方法
- 既承認薬の審査報告書
- PMDAとの対面助言
- 必要症例数

治験計画時のエンドポイントの選定

【目標とするエンドポイント】

- 開発する薬剤が目指す臨床上の意義に沿っている
- 信頼性が高い
- 治験のフィージビリティーが高い

確認・検討事項

- 専門医の見解
- **試験デザインに関するガイドライン**
- **既存の疾患活動性評価指標**
- **既存試験の有効性評価方法**
- **既承認薬の審査報告書**
- PMDAとの対面助言
- 必要症例数

試験デザインに関するガイドライン

- 潰瘍性大腸炎

FDA（1995年）

- 病態に応じて変動する項目には、臨床症状や兆候、内視鏡所見、組織学的所見が挙げられる。
- 寛解導入を評価する項目には、臨床症状と内視鏡所見が含まれる。

EMA（2006年）

- 主要エンドポイントは、疾患の活動性を反映するものであるべきである。
- 臨床試験で用いられている活動性評価指標は数多くあるが、厳密にバリデートされた指標はない。
- 寛解は、排便回数の正常化、便意切迫感および血便の消失を含めて定義されるべきである。
- 副次エンドポイントには、各活動性評価指標を構成する要素（内視鏡所見、組織学的変化、排便回数の変化、血便の消失、便意切迫感、CRPや他の急性期反応物質の正常化、QOL、治療反応性）が挙げられる。

- クローン病

FDA（1995年）

- 病態に応じて変動する項目には、臨床症状や兆候、または臨床症状および兆候（内視鏡やX線所見、組織学的変化、急性炎症の臨床検査値）の複合指標が挙げられる。
- ゴールデンスタンダードとされる活動性評価指標はなく、患者の健康状態に対する医師の評価と相関するCDAI、Dutch index、Oxford index、Capetown index等が多くの臨床試験で用いられている。

EMA（2007年）

- 病態に応じて変動する項目には、臨床症状や兆候、または臨床症状および兆候（内視鏡やX線所見、組織学的変化、急性炎症の臨床検査値）の複合指標およびQOL評価が挙げられる。
- 理想の評価指標はないが、現状ではCDAIがベストである。寛解は、CDAIスコアが150未満になり、その状態が少なくとも2週間維持されることと定義される。
- 活動期の主要エンドポイントは、投与約8週後の寛解導入とすることが適当である。
- 副次エンドポイントには、治療に反応した患者の割合、寛解に至るまでの期間、治療に反応するまでの期間、炎症に関連する臨床検査値、CDAIのサブスコア、QOL（IBDQ等）、内視鏡所見（CDEIS等）、CDAIスコアの変化量、ステロイド減量効果が挙げられる。

※原文を持田製薬にて英訳・要約

活動性評価指標
-潰瘍性大腸炎-

評価指標	報告年	評価所見	
		臨床症状	内視鏡所見
Sutherland index (DAI)	1987	血便、排便回数、医師による全般評価	易出血性、自然出血、滲出物
Mayo score (DAI)	1987	血便、排便回数、医師による全般評価	易出血性、自然出血、血管透見、潰瘍、びらん、発赤
Rachmilewitz index (CAI)	1989	血便、排便回数、一般状態、腹痛、体温、ヘモグロビン、赤沈、腸管外合併症	易出血性、血管透見、潰瘍、顆粒像、びらん、滲出物、粘液、繊維素
Powell-Tuck index (St. Mark's index)	1982	血便、排便回数、一般状態、腹痛、体温、便性状、腹部圧痛、食欲不振、悪心・嘔吐、腸管外合併症	―
Lichtiger index	1994	血便、排便回数、一般状態、腹痛、夜間下痢、便失禁、腹部圧痛、抗下痢薬の使用	―
Simple clinical colitis activity index	1998	血便、排便回数、一般状態、便意切迫、腸管外合併症	―
Seo index	1992	血便、排便回数、ヘモグロビン、赤沈、アルブミン	―
Matts classification	1961	―	自然出血、接触出血、潰瘍、顆粒像、浮腫
Baron index	1964	―	易出血性、自然出血、血管透見
Ulcerative colitis endoscopic index of severity(UCEIS)	2013	―	出血、血管透見、潰瘍、びらん
Ulcerative colitis colonoscopic index of severity (UCCIS)	2013	―	易出血性、出血、自然出血、血管透見、潰瘍、顆粒像、びらん、発赤

参照元：炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集　平成21年度分担研究報告書別冊（2010年3月）
Gut 1998;43 :29-32、Gastroenterology 2013;145(5):987-95、Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013; 11: 49-54

活動性評価指標の確認
-クローン病-

評価指標	報告年	評価所見	
		臨床症状	内視鏡所見
Crohn's disease activity index (CDAI)	1976	腹部腫瘤、腸管外合併症、腹痛、排便回数、抗下痢薬の使用、一般状態、体温、ヘマトクリット、体重、瘻孔	ー
Harvey-Bradshaw index (simple CDAI)	1980	腹部腫瘤、腸管外合併症、腹痛、排便回数、一般状態、瘻孔	ー
Van Hees index (Dutch activity index)	1980	腹部腫瘤、腸管外合併症、便性状、体温、赤沈、アルブミン、ケトレーインデックス、性別、クローン病に起因する腸切除歴	ー
IOIBD score (Oxford score)	1984	腹部腫瘤、腸管外合併症、腹痛、下痢、体温、血便、ヘモグロビン、腹部圧痛、体重減少、瘻孔	ー
Crohn's disease endoscopic index of severity(CDEIS)	1989	ー	潰瘍、狭窄、病変の拡がり
Rutgeerts score	1990	ー	潰瘍、狭窄、病変の拡がり、アフタ性病変、結節、びまん性炎症
Scoring method of evaluating for radiographic factors (Fukuoka index)	1997	ー	潰瘍、狭窄、隆起性病変
Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)	2004	ー	潰瘍、狭窄、病変の拡がり

参照元：炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集 平成21年度分担研究報告書別冊（2010年3月）

活動性評価指標
-炎症性腸疾患-

＜QOL＞

評価指標	特徴
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）	最も広く用いられている疾患特異的なQOL評価指標 腸管症状10項目（排便回数、血便、腹痛等）、全身症状5項目（疲労感、睡眠、体重等）、精神状態12項目（失望、憂鬱、病気への不安等）、社会生活5項目（就労への影響、社会的関与等）の32項目を患者自身が評価

参照元：J Gastroenterol. 2003; 38: 1138-43
World J Gastroenterol. 2012; 18(9): 872-81

＜バイオマーカー＞

評価指標		特徴
血清中	ESR	腸管炎症を反映
	CRP	IBD患者で上昇、クローン病の臨床的・内視鏡的活動性と相関
	抗体マーカー	抗Saccharomyces cerevisiae 抗体（ASCA）、核周囲抗好中球細胞質抗体（p-ANCA）がIBDの診断に有用な可能性あり、疾患の活動性評価としての役割は未確立
糞便中	カルプロテクチン	好中球の細胞質に多く存在する、カルシウム、亜鉛結合性タンパク 腸管粘膜への好中球浸潤を間接的に反映 IBDの診断に有用、IBD患者の内視鏡的・組織学的疾患活動性と相関
	ラクトフェリン	粘膜に分泌される、好中球の顆粒や血清中に存在する鉄結合タンパク IBDの診断に有用、糞便中濃度はIBD患者の内視鏡的・組織学的疾患活動性と相関

参照元：World J Gastroenterol. 2012; 18(9): 872-81
Nippon Rinsho. 2012; 70(5): 869-73

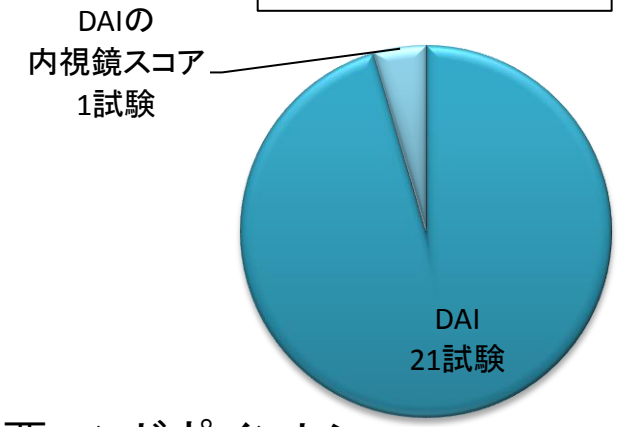
既存試験の主要エンドポイント

-潰瘍性大腸炎-

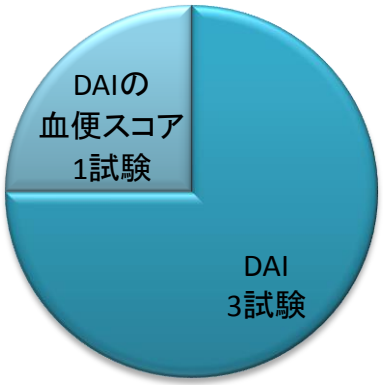
調査対象：新GCP施行以降に国内で実施された成人対象のPIIまたはPIII試験（開発中の試験を含む）

＜主要エンドポイントの評価指標＞

活動期（22試験）

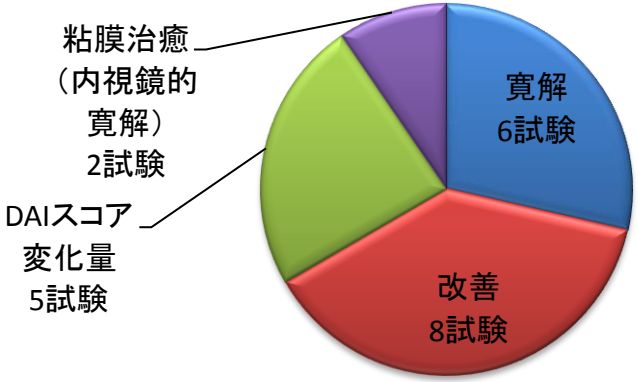


寛解期（4試験）

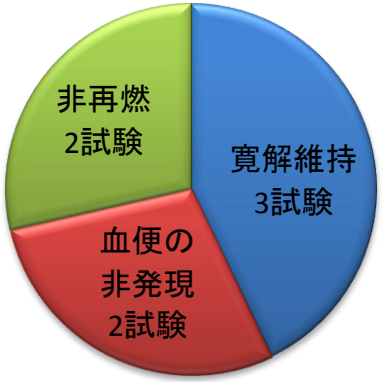


＜主要エンドポイント＞

活動期（21試験）



寛解期（7試験）



※審査報告書／審議結果報告書、JapicおよびClinical Trials Gov登録情報を参照元とした独自の集計結果

既存試験の主要エンドポイント
-クローン病-

調査対象：新GCP施行以降に国内で実施された成人対象のPIIまたはPIII試験（開発中の試験を含む）

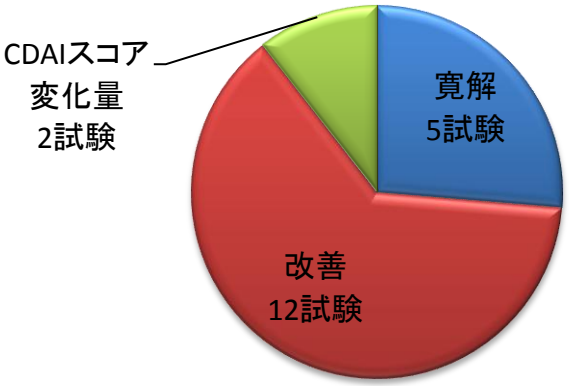
＜主要エンドポイントの評価指標＞

活動期（17試験）

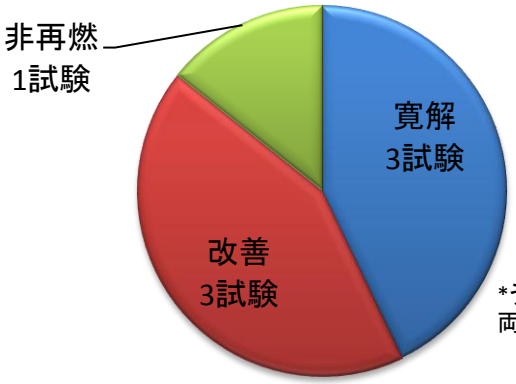
寛解期（5試験）

＜主要エンドポイント＞

活動期（19試験）



寛解期（6試験）



*うち1試験は、寛解と改善の両方が主要エンドポイント

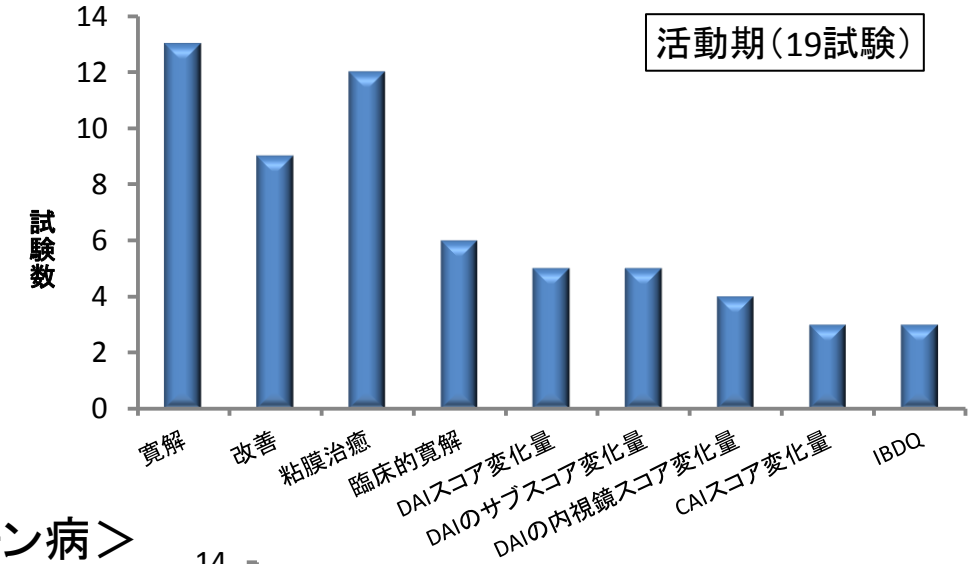
※審査報告書／審議結果報告書、JapicおよびClinical Trials Gov登録情報を参照元とした独自の集計結果

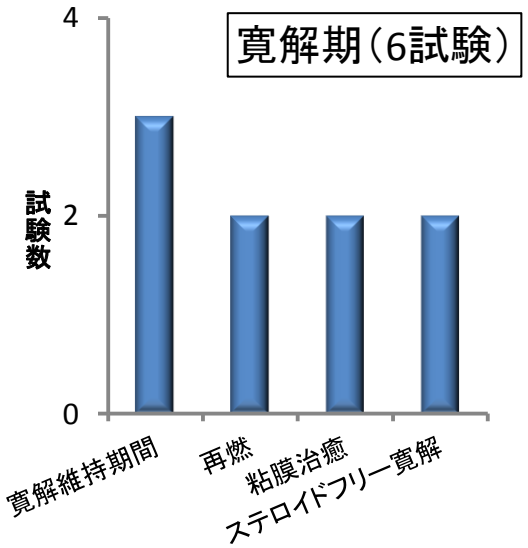
既存試験の副次エンドポイント

調査対象：新GCP施行以降に国内で実施された成人対象のPIIまたはPIII試験（開発中の試験を含む）

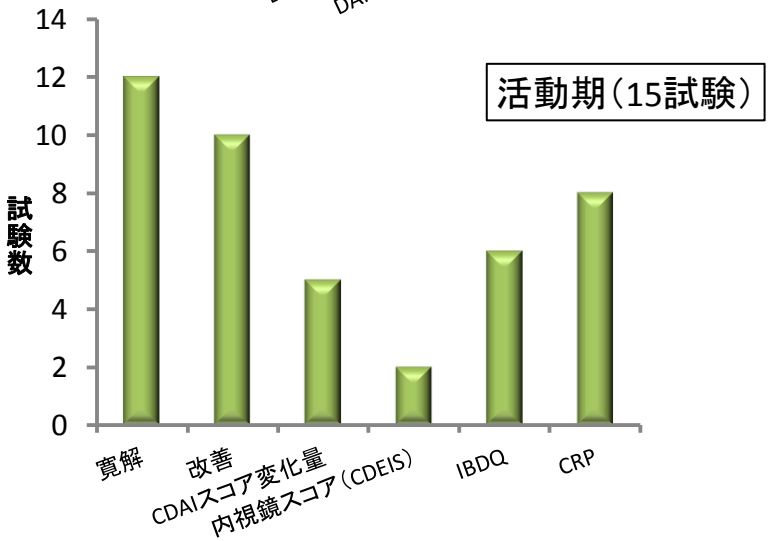
2試験以上で用いられた副次エンドポイントを抜粋

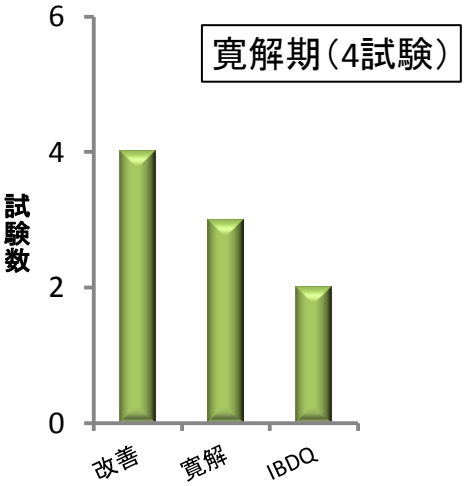
＜潰瘍性大腸炎＞





＜クローン病＞





※審査報告書／審議結果報告書、JapicおよびClinical Trials Gov登録情報を参照元とした独自の集計結果

既存試験の寛解・改善・粘膜治癒の定義
-潰瘍性大腸炎-

調査対象：新GCP施行以降に国内で実施された成人対象のPIIまたはPIII試験（開発中の試験を含む）

エンドポイント	定義（DAIスコアに基づく定義）		該当薬剤名
寛解	スコア2以下	かついずれのサブスコアも1以下	インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、ベドリズマブ、抗α4β7インテグリン抗体（MEDI7183）
		かつ血便スコア0	メサラジン（アサコール、ペンタサ）
	スコア0または1		メサラジン（ペンタサ）
	血便スコアおよび内視鏡スコア0		レバミピド
	排便回数3回/日以下かつ顕血便なし、かつ内視鏡所見の改善が十分に得られた状態　*DAIスコアに基づかない定義		タクロリムス
改善	スコアがベースラインより30%以上かつ3以上改善、かつ血便スコアが1以上改善または血便スコア1以下		インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、ベドリズマブ、抗α4β7インテグリン抗体（MEDI7183）
	4つのサブスコアが全て改善		タクロリムス
	スコアが2以上改善		メサラジン（アサコール、ペンタサ）
	血便スコア0または1、かつ内視鏡スコアが1以上改善		レバミピド
粘膜治癒	内視鏡所見スコア0または1		インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、ベドリズマブ、メサラジン（ペンタサ）、抗α4β7インテグリン抗体（MEDI7183）
	内視鏡所見スコア0		メサラジン（ペンタサ）
	血管透見像の出現　*DAIスコアに基づかない定義		タクロリムス

参照元：審査報告書／審議結果報告書、JapicおよびClinical Trials Gov登録情報

既存試験の寛解・改善の定義
-クローン病-

調査対象：新GCP施行以降に国内で実施された成人対象のPIIまたはPIII試験（開発中の試験を含む）

エンドポイント	定義（CDAIスコアに基づく定義）	該当薬剤名
寛解	スコア150以下または未満	インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ、トファシチニブ、セルトリズマブ、タミバロテン、ブデゾニド、抗MAdCAM抗体、CCR9阻害剤
改善	スコアが25%以上改善かつ70以上改善	インフリキシマブ
	スコアが70超または以上改善	アダリムマブ、トファシチニブ、タミバロテン、抗MAdCAM抗体
	スコアが100超または以上改善	ベドリズマブ、トファシチニブ、タミバロテン、抗MAdCAM抗体、CCR9阻害剤
	スコアが150以下または70以上改善	ブデソニド
	スコアが150以下または100以上改善	セルトリズマブ、ブデソニド、トファシチ ニブ

参照元：審査報告書／審議結果報告書、JapicおよびClinical Trials Gov登録情報
Br J Pharmacol. 2009; 157(2):281-93、IDrugs. 2010; 13(7):472-781

既存試験の試験結果

調査対象：Clinical Trials Govに結果が公開されている成人対象PIIまたはPIII試験（海外試験を含む）
潰瘍性大腸炎23試験（統計解析あり：14試験）、クローン病35試験（統計解析あり：11試験）

＜潰瘍性大腸炎＞

評価指標	試験数	
	p<0.05*	p≧0.05*
Mayo score	8	2
Simple clinical colitis activity index	1	0
全般改善度	1	0
カルプロテクチン濃度	1	0
Clinic experience score	1	0

主要エンドポイント	試験数	
	p<0.05*	p≧0.05*
寛解	5	0
改善	2	0
治療成功	1	1
臨床的改善	0	1
内視鏡的寛解	1	0
全般改善	1	0
カルプロテクチン濃度	1	0
Clinic experience score変化量	1	0

＜クローン病＞

評価指標	試験数	
	p<0.05*	p≧0.05*
CDAI score	9	3
Clinic experience score	1	0
Calcium score	1	0

主要エンドポイント	試験数	
	p<0.05*	p≧0.05*
寛解	3	2
改善	2	1
粘膜治癒	1	0
Clinic experience score変化量	1	0
Calcium score変化量	1	0

*対照薬に対する治験薬の主要エンドポイントの成績

※Clinical Trials Gov登録情報を参照元とした独自の集計結果

既承認薬の審査報告書

＜国内＞

- PMDAの審査報告書／審議結果報告書
  （http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?）

＜海外＞

- FDAのSummary ReviewまたはMedical Review
  （http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/）

PMDAの審査報告書から読み取ったエンドポイントについての解釈（潰瘍性大腸炎の試験）

- DAIスコアを評価指標とすることは可能である。
- 治療の成否を「寛解」で評価することは重要だが、治験の主要エンドポイントとしては、開発薬剤やその試験デザインに応じて、薬効評価に適したエンドポイント（「寛解」「改善」「粘膜治癒」「DAIスコア変化量」等）を選択することが可能である。
- 内視鏡所見の評価にあたり中央判定を実施するのであれば、適切な評価が可能か事前に検討する必要がある。
- PGAの評価にあたりオリジナルの問診事項を設定することも可能であるが、本来はDAIの原著のスコアリングと同様の傾向を示すことを確認できることが望ましい。

国内治験で用いられている エンドポイントの傾向

● 潰瘍性大腸炎

- 主要エンドポイントの評価指標は、臨床症状と内視鏡所見の双方を評価するDAIが主に用いられている。
- 主要エンドポイントは、活動期では主に「寛解」「改善」「DAIスコア変化量」「粘膜治癒」、寛解期では「寛解維持」「血便の非発現」「非再燃」が用いられている。「寛解」「改善」「粘膜治癒」には様々な定義が用いられている。
- DAIの評価方法を工夫している試験が見受けられる。

● クローン病

- 主要エンドポイントの評価指標は、臨床症状を評価するCDAIが主に用いられている。
- 主要エンドポイントは、活動期では主に「寛解」「改善」が、寛解期では「寛解」「改善」「非再燃」が用いられている。「寛解」「改善」の定義は概ね統一されている。

開発担当者からみた課題
-潰瘍性大腸炎の場合-

- DAIの具体的な評価方法について
  - 血便・排便回数の評価方法
  - 内視鏡所見の評価範囲・原資料の残し方
  - PGAの評価方法
- 被験者の組入れ基準について
  - 「活動期」「寛解期」の定義
  - DAIスコアと診断基準重症度分類との関係
  - 直腸炎型の組入れ
- 新たなエンドポイントの検討について
  - 薬効のある薬／ない薬の差が明確に検出できるエンドポイント
  - アンメットニーズに対応するエンドポイント

※本内容は個人の見解に基づくものであり、持田製薬を代表したものではありません。